

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 3

SUR
QUELQUES APPLICATIONS
THERAPEUTIQUES
DU VENIN DE CRAPAUD

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le 1942

PAR

BERNARD MOCH

Né le 27 Juillet 1914 à PARIS

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM. les Professeurs

Examineurs
de la Thèse

L. CORNIL, *Président*
MOIROUD,
POINSO
POURSINES

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, RUE PARADIS

1942



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548806_0048

**SUR QUELQUES APPLICATIONS
THÉRAPEUTIQUES
DU VENIN DE CRAPAUD**

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

SUR
QUELQUES APPLICATIONS
THERAPEUTIQUES
DU VENIN DE CRAPAUD

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le

1942

PAR

BERNARD MOCH

Né le 27 Juillet 1914 à PARIS

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs

L. CORNIL, *Président*

MOIROUD,

POINSO

POURSINES

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, RUE PARADIS

1942



PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : LUCIEN CORNIL

Assesseur : F. MERCIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours honoraire : TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

Professeurs :

Anatomie	CORSY
Anatomie pathol. et Pathol. expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MALMEJAC
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSO

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE
-------------------------------	-------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET	MM. BERTHIER	MM. ARNOUX	MM. AUDIER
DUBOULOZ	POINSO	CHOSSON	DOR
FIGARELLA	BALANSARD	DELPHAUT	RECORDIER
PAILLAS	BRAHIC	IMBERT	SALMON

Agrégés libres

M. QUINTARET

M. PIERI

Chargés des fonctions d'agré

Chimie médicale	DERRIEN
-----------------------	---------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie et chimiothérapie	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLIOT

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

PIERRE MOCH

Lieutenant de Réserve

67^e Bataillon de Chasseurs Alpins

Tombé au Champ d'Honneur

le 7 Juin 1940 à Bezencourt (Somme)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN CORNIL

Doyen de la Faculté de Médecine de Marseille

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse,

En hommage de notre respectueuse
admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

Monsieur le Professeur BEZANÇON

Monsieur le Professeur FIESSINGER

Monsieur le Professeur NOBECOURT

Monsieur le Professeur ABRAMI

Externat :

Monsieur le Professeur GOSSET

Monsieur le Professeur OMBREDANNE

Monsieur le Docteur AMEUILLE

Monsieur le Professeur Agrégé Paul CHEVALLIER

Monsieur le Docteur BOIDIN

Internat :

Monsieur le Docteur GILBERT-DREYFUS

A MONSIEUR LE DOCTEUR MADURO

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Dont le dévouement et la science nous
ont été si précieux en des instants
douloureusement pénibles, et qui nous a
inspiré ce travail,

En faible témoignage de reconnaissance.

INTRODUCTION

La fatalité a voulu que nous ayons à juger dans notre affection personnelle de l'action du venin de crapaud sur une récidiye d'un cancer de l'amygdale.

Ayant pu ainsi observer de près certaines particularités, nous avons été amenés à étudier ce que pouvaient penser les différents auteurs au sujet de cette thérapeutique, et comment ils en concevaient une application pratique.

Or nous avons remarqué, que, s'opposant à des recherches très nombreuses et fouillées sur la composition et l'action pharmacodynamique du venin de crapaud, l'application thérapeutique n'a pas été particulièrement étudiée. Aussi, comprendra-t-on que nous n'ayons pu qu'esquisser certains aspects de la question qui mériteraient chacun des études approfondies.

Le point le plus important nous a paru être la facilité avec laquelle ce venin peut être utilisé, la petitesse des doses, donc très éloignées d'un taux toxique, bref l'innocuité de cette thérapeutique.

Comme les autres venins, le venin de crapaud a une action antalgique. Mais à un degré remarquable, il a une action tonique sur l'état général ; et enfin il possède une action hémostatique.

Il est possible que ce produit biologique, qui est complexe, possède d'autres actions intéressantes : on parle d'action directe sur la sécrétion des glandes endocrines, sur la croissance, etc... Tous ces problèmes n'ont pas encore été envisagés de façon suivie. Quant à l'action sur les tumeurs cancéreuses, seuls quelques auteurs commencent actuellement à l'étudier.

HISTORIQUE

Depuis des siècles, la médecine populaire utilise le crapaud et, de nos jours, on l'emploie encore fréquemment dans les campagnes d'Argentine pour calmer les algies dentaires.

Dès 1692, le crapaud est entré dans la Pharmacopée officielle, puisque SAMUEL DALE l'y faisait figurer, en poudre, dans le traitement de l'hydropisie. De même, Nicolas LÉMERY en parle dans son « Dictionnaire de Drogues simples » en 1714. A cette époque, on l'utilisait en poudre ou bouilli dans l'huile d'olive.

C'est au XIX^e siècle que les études expérimentales sur le venin de crapaud ont débuté : après PELLETIER, qui publie une note sur ce sujet en 1817, VULPIAN adresse à la Société de Biologie deux études physiologiques sur le venin du crapaud commun en 1854 et 1856, et Claude BERNARD en parle dans les leçons sur les substances toxiques (en 1859).

Si, dès 1877, FORNARA et CASALI en ont isolé une substance analogue à la digitaline qu'ils appellent la phrynine, c'est des travaux de C. PHISALIX et Gabriel BERTRAND en 1893, que datent les principales études sur les venins en général d'ailleurs. Ils précisent l'action physiologique du venin contenu dans les glandes parotôides du crapaud, et son identité avec la toxicité du sang de l'animal.

Dès lors, les études vont devenir nombreuses : en France : F. GIDON soutient en 1897 sa thèse, à Paris, sur les venins multiples chez les batraciens. M^{me} PHISALIX, après la mort de son mari, continue les recherches et

public, en 1922, le remarquable ouvrage qu'est « Animaux venimeux et Venins » et fait de nombreuses communications sur le même sujet. En 1931, A. XAVIER, J. VELLARD et M. VIANNA adressent à la Société de Biologie une étude sur l'action des petites doses de venin de Bufo sur la circulation artérielle et la respiration chez le chien. En 1938, R. LUTEMBACHER étudie de même au point de vue cardiotonique, l'action d'un principe isolé des crapauds d'Algérie. Peu avant lui, et ensuite R. CORNILLEAU utilise le liquide des glandes parotoïdes du crapaud pour des études physiologiques et thérapeutiques. A Tananarive, le médecin-capitaine SOHIER, en 1939 et 1940, suit quelques cancers du col utérin qu'il traite par le venin de crapaud, et en novembre 1940, A. FIEHRER fait paraître la première étude d'ensemble sur l'action sur les hémorragies utérines.

A l'Etranger : les études pharmacologiques sont nombreuses.

En Italie, PIERROTTI, à Pise, découvre son action anesthésique en 1906.

En Allemagne, FAUST, à Leipzig, isole en 1902, la Bufotaline et la Bufonine. WIELAND, en 1920, révisé la formule de la Bufotaline. GESSNER, en 1926, compare à la digitaline l'action du venin de crapaud.

HAENDOWSKI, à Prague, en 1920, montre combien est grande son influence sur le rythme et l'intensité des mouvements du cœur et il étudie également l'action hypersécrétante du venin.

C'est en Amérique, que les travaux de laboratoire ont été poussés le plus loin, aussi bien aux Etats-Unis, qu'au Brésil et en Argentine. Des savants chinois collaborèrent avec les Américains du Nord. H. JENSEN et K. CHEN étudièrent, en 1924, une préparation sèche de la peau de crapaud, utilisé par les médecins chinois sous le nom de « Ch'an Su » ou « Senzo » comme tonicardiaque.

Travaillant en 1924 sur le venin de *Bufo viridis*, ils en ont extrait : du cholestérol, la viridobufagine, dont l'action est semblable à celle de la digitale, la bufotoxine, anesthésique, et une substance analogue à l'adrénaline. En 1930, ces mêmes auteurs ont fait une étude complète sur le venin de crapaud, puis la poursuivant sur douze espèces de crapauds, ils ont classé les substances pharmacologiques qu'ils y trouvèrent en cinq grandes classes : adrénaline, stérols, bufagines, bufotoxines et bufogénines.

De leur côté, ABEL et MACHT avaient extrait du *Bufo marinus* la bufagine, substance que MACHT et ROWNTREE expérimentèrent à l'Hôpital John Hopkins à Baltimore.

Ainsi l'étude du venin de crapaud bénéficia des travaux faits sur les venins en général. Mais si les recherches pharmacologiques ont été nombreuses et fructueuses, si les épreuves physiologiques ont été répétées (sans cependant atteindre le nombre de celles qui ont été faites pour le venin de cobra), par contre les études thérapeutiques ont été beaucoup plus restreintes et plus récentes. Il semble que dans la thérapeutique par les venins, actuellement si activement poussée, une place devrait revenir à celle par le venin de crapaud en raison de ses particularités.

LE CRAPAUD ET SON VENIN

En France, le crapaud commun est le *Bufo Vulgaris* (ou *Bufo-Bufo*). C'est un amphibien anoure oxydactyle, de la famille des Bufonidés.

Il existe d'autres crapauds, en particulier :

En Guyane et Jamaïque : le *Bufo Marinus* (ou *Agua*).

En Allemagne : le *Bufo Viridis*.

Au Japon : le *Bufo Formosus*, etc...

Nous n'étudierons que le *Bufo Vulgaris*, celui de nos pays, celui qui est le plus à notre portée pour un usage thérapeutique éventuel.

Ses formes sont lourdes et trapues, sa peau verruqueuse et ses pattes postérieures à peine palmées. On sait toutes les légendes qui se sont attachées à sa vie, et à sa laideur.

C'est un animal nocturne, qui appréhende la lumière, et se livre dès la tombée du soir à la chasse aux insectes. Il vit dans des coins obscurs et malpropres, jeûne tout l'hiver. Au printemps, il va s'accoupler dans la mare et les étangs, puis retourne à la prairie, à l'étable où il se cache pendant le jour dans un trou ou sous une pierre.

Sa longévité est renommée : il atteint la cinquantaine, et parfois son âge dépasse 75 ans.

Il présente deux ordres de glandes qui secrètent du venin :

1° *Les glandes muqueuses*, qui secrètent le « venin de ventre ». Ces glandes sont nombreuses, petites, isolées les unes des autres, et disséminées sur toute la

surface du corps : on les a comparées aux glandes sudoripares des mammifères.

2° *Les glandes granuleuses* qui secrètent le « venin dorsal ». Il s'agit principalement de deux amas glandulaires assez volumineux, situés de chaque côté de la tête entre l'angle postérieur de l'œil et le cou : les *glandes parotoïdes*.

C'est ce venin dorsal qui est le plus actif, c'est uniquement de lui qu'il sera question au cours de cet exposé.

Le crapaud ne lance pas son venin, comme veut le faire croire une légende populaire. Il n'existe qu'un type de *Bufo* qui puisse faire gicler son venin à une petite distance, et ce type de crapaud n'est pas de nos pays. Mais la compression locale au niveau des glandes parotoïdes fait jaillir le liquide : c'est ainsi qu'on peut le prélever, et c'est ainsi, également, qu'un animal mordant le crapaud reçoit du venin qui lui provoque une sensation de brûlure lui faisant lâcher prise.

Ce liquide des glandes parotoïdes passe normalement dans la circulation générale du crapaud ; comme l'ont montré C. PHISALIX et G. BERTRAND : le sang de l'animal est également toxique, il présente les mêmes caractères physiologiques que le venin, mais à des doses infiniment moindres et avec une légère dissemblance chimique ; les glandes parotoïdes jouent donc ici le rôle de glandes à sécrétion interne.

...« La présence de principes actifs du venin dans le sang, explique l'immunité relative du crapaud pour son propre venin. Nous fondant sur la facilité avec laquelle on peut faire absorber par le rideau capillaire des glandes le venin qu'elles contiennent, et sur les résultats physiologiques précédents, nous arrivons à cette conclusion que les glandes venimeuses, indépendamment de leur sécrétion externe, fournissent au sang une

partie des éléments qu'elles élaborent et apportent dans ce liquide des modifications et des qualités particulières qui jouent sans doute un rôle considérable dans la biologie de l'espèce ».

Or, différentes particularités ont été notées sur la physiologie du crapaud : d'une part, l'absence de tumeurs, comme le Professeur PEYRON le communiquait à l'Académie des Sciences à la suite de l'examen systématique de trois mille crapauds ; d'autre part, la résistance du crapaud à l'intoxication digitalique, comme le confirmait R. LUTEMBACHER.

Quelques auteurs ont voulu attacher à ces particularités, un indice thérapeutique et ont été ainsi amenés à utiliser le venin de crapaud dans différentes affections. Quelle que soit la valeur que revête cette façon de penser, elle aura permis de ranger le venin de crapaud dans l'arsenal de la thérapeutique par les venins.

ORIGINE

ET NATURE DU VENIN DE CRAPAUD

UTILISE EN THERAPEUTIQUE

« Le crapaud, *Bufo vulgaris*, est recueilli en France à l'époque du frai (mars) et provient principalement du Jura ou de la Vendée. On utilise indifféremment les animaux des deux sexes. Après un lavage soigneux des crapauds, ceux-ci sont anesthésiés à l'éther.

« Puis, à l'aide d'une pince dont la courbure épouse la forme de la glande, on exprime le contenu des glandes parotoïdes : le venin, projeté sous l'aspect d'un liquide crémeux, couleur chamois, est recueilli dans des bacs de verre contenant un volume déterminé d'eau distillée.

« On enrichit ainsi l'eau en venin jusqu'à saturation; le produit ne se dissout que très partiellement dans l'eau et il s'agglomère rapidement en masses compactes qui tombent au fond du bac. Puis dans une grande cuve, les suspensions sont brassées énergiquement. Sous l'influence du contact de l'air pendant l'extraction et le brassage, le produit présente maintenant une coloration brune.

« Sans filtrer ni décanter la préparation, on répartit celles-ci en ampoules d'un litre qui sont tyndallisées pendant trois jours à une température de 55°. Ces ampoules, dites ampoules-mères, se présentent sous forme d'un liquide opaque, de couleur brune, d'odeur particulière, de réaction acide, de conservation et d'activité presque indéfinies.

« Pour l'utilisation, la préparation est diluée, et rendue isotonique par addition de soluté physiologique légèrement hypertonique.

« On filtre sur bougie de porcelaine et on répartit en ampoules qu'on stérilise à nouveau par tyndallisation à 55° » (Renée DUFAU, *Thèse de Pharmacie*, Paris, 1940)

Ce mode de préparation n'est pas le seul utilisé. R. LUTEMBACHER, dans son étude sur l'action sur le cœur du venin de crapaud, extirpe les glandes parotoïdes, les trempe dans l'alcool absolu, puis dans l'alcool à 90°. Il fait évaporer la macération alcoolique et obtient ainsi des macles cristallisées qu'il peut ainsi peser (0 mg. 030 à 0 mg. 085 par glande). Avec ces cristaux, il prépare des ampoules à 0 gr. 003 au cc et dilue au 1/10^e dans du sérum au moment de l'injection.

Du point de vue thérapeutique, les préparations aqueuses totales de venin ont paru préférables à plusieurs auteurs.

Les principes actifs du venin de crapaud.

D'après PHISALIX et BERTRAND, le venin de crapaud doit son activité à deux substances principales :

La *Bufotaline*, de nature résinoïde, soluble dans l'alcool, mais peu soluble dans l'eau.

La *Bufoténine*, très soluble dans ces deux dissolvants.

I. La BUFOTALINE, ou *poison cardiaque*.

Sa formule brève est : C 119 H 171 O 25. C'est un corps très soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'acétone, l'acide acétique, moins soluble dans l'éther et peu dans le tétrachlorure de carbone.

Lorsqu'on ajoute de l'eau à sa solution alcoolique, elle précipite en donnant une émulsion blanche qui finit par se dissoudre dans un grand excès d'eau. C'est ainsi qu'il est aisé de l'extraire.

Elle est très amère et laisse sur la langue une saveur très persistante.

II. La BUFOTENINE, ou *poison nerveux*, reste dans l'extract aqueux d'où a été séparé le poison cardiaque. Après des purifications successives, on finit, par évaporation, à sec dans le vide, par obtenir la Bufoténine dans le résidu de la solution.

Les propriétés physiologiques expérimentales du venin de crapaud.

I. - ACTION SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION.

L'action se fait sentir 10-15 minutes après l'inoculation de venin dans le sac dorsal de la grenouille : elle est d'abord excitante, puis paralysante. C'est un poison musculaire agissant sur le cœur même isolé.

Chez les mammifères qui le reçoivent sous la peau ou dans le péritoine, le venin exerce cette même action : au début, les battements sont ralentis, amplifiés et renforcés ; en même temps, la pression artérielle s'élève au-dessus de la normale ; puis le pouls devient plus petit, plus fréquent et bientôt irrégulier, la pression artérielle diminue graduellement jusqu'à se rapprocher du zéro, la paralysie du cœur s'accroît et il s'arrête.

En circulant dans le cœur isolé, préventivement atropinisé, le venin ranime l'activité ventriculaire et l'élève

au-dessus de la normale. Cet antagonisme entre le venin de crapaud et l'atropine n'a pas une action réciproque.

C'est donc *un poison cardiaque qui possède, exaltées, les principales propriétés de la digitaline*. A dose modérée, il excite, ranime et renforce la fonction du myocarde ; à dose forte, il excite d'abord, puis paralyse l'appareil nerveux inhibiteur du cœur.

La différence principale entre l'action de la digitaline et celle du venin réside dans l'effet mydriatique de la première sur la pupille, alors que le venin est nettement myotique.

Il faut enfin remarquer que, *par voie stomacale*, le venin de crapaud détermine aussi une intoxication, contrairement à ce qui arrive pour le venin des serpents.

II. - ACTION SUR LA RESPIRATION.

Quelle que soit la voie d'introduction, le venin de crapaud *trouble le cours régulier de la respiration*. Chez la grenouille, il arrête d'une manière précoce les mouvements hyoïdiens. Chez le chien et la souris, les mouvements respiratoires vont graduellement en diminuant jusqu'à ce qu'ils s'éteignent. Chez d'autres animaux, l'action sur la respiration varie, suivant les espèces.

III. - ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Elle se résume en : *paralysie, nausées, myosis*.

Le venin a une action d'abord excitante, avec convulsions, trémulations fébrillaires, secousses cloniques, ensuite paralysante. Cette action s'exerce sur les nerfs moteurs, sur les muscles lisses et sur les muscles striés.

IV. - ACTION SUR LES GLANDÈS.

L'hypersécrétion est la règle. La salivation et le larmolement sont observés chez le chien qui a reçu du venin de crapaud. Cette hypersécrétion est comparable à celle qu'on observe avec le venin de cobra.

V. - ACTION LOCALE.

Déposé sur une plaie, le venin en nature détermine une douleur vive accompagnée de gonflement.

Projeté dans l'œil, il donne, après une courte sensation de sécheresse, celle d'une cuisson intense suivie de larmolement prolongé.

TITRAGE BIOLOGIQUE DU VENIN DE CRAPAUD

La nécessité du titrage biologique n'a pas besoin d'être soulignée. On sait que ce titrage a été parfaitement étudié et mis au point depuis quelques temps déjà pour le venin de cobra.

Pour la cobratoxine, on appelle « Unité Souris » (U.S.) la quantité de toxine de cobra nécessaire et suffisante pour tuer une souris blanche de 25 grammes.

Jusqu'à présent, le titrage biologique des venins n'a pas été codifié et les unités-souris restent une notion très vague si le poids de la souris n'est pas précisé. Aussi a-t-on créé l'UNITE GRAMME DE SOURIS QUI CORRESPOND A LA QUANTITE NECESSAIRE ET SUFFISANTE D'UN VENIN POUR TUER UN GRAMME THEORIQUE DE SOURIS.

Donc l'unité-souris de Cobratoxine vaut 25 unités-grammes de souris.

Ce point était important à préciser pour comparer les différentes posologies.

LA POSOLOGIE DU VENIN DE CRAPAUD

En étudiant la posologie dans la cobrathérapie, Jean BILLIOTET expose clairement la question du seuil d'efficacité et du seuil d'intolérance, tels que les ont conçus TAGUET et ses collaborateurs :

« Par seuil d'efficacité, il faut entendre la plus petite dose de toxine de cobra à partir de laquelle apparaît une sédation, même minime, pourvu qu'elle soit constatable.

« Par seuil d'intolérance, il faut entendre la plus petite dose de toxine de cobra, à partir de laquelle le malade manifestera soit une réaction douloureuse locale compromettant le résultat acquis ou aggravant l'état antérieur au début du traitement, soit des réactions générales se traduisant par une courbature vive non accompagnée de fièvre ou par des troubles généraux.

« Ces deux seuils limitent exactement le champ laissé libre à la thérapeutique. Ils sont essentiellement individuels et indépendants du mal et de son évolution ».

C'est entre ces limites que ces auteurs recherchent la dose optima pour la cobrathérapie et ils notent que « l'effet sédatif du venin s'exerce dans un sens favorable jusqu'à la dose optima, et dans un sens défavorable au delà ». Il s'agit d'un phénomène d'inversion qui n'est pas l'apanage, remarquent-ils, du venin de cobra, et ils citent quelques autres drogues comme la terpine, la morphine, l'aconit, etc...

Il est hors de doute que cette observation sur le venin de cobra doit être générale pour toute thérapeutique par les venins. L'expérimentation clinique n'a pas encore été poussée sur une assez grande échelle pour le venin de crapaud, pour que cette règle soit bien déterminée.

Par contre, on observe, pour le venin de crapaud, un fait d'une importance pratique considérable : c'est le taux remarquablement bas du seuil d'efficacité. Alors que la cobrathérapie commence par 2,5 U. S. au moins par injection et monte souvent à 5, voire 10 U.S., on n'utilise, avec le venin de crapaud, que des doses bien inférieures : elles sont aux alentours de 8 unités-grammes de souris par injection, c'est-à-dire de moins de $1/3$ d'U. S. Comparé à la cobrathérapie, le venin de crapaud est utilisé à des doses qui ne sont que de $1/6$ à $1/30$ de celle-ci. Il semble même que des doses encore inférieures soient préférables pour obtenir des résultats satisfaisants.

Dans ces conditions, le risque d'arriver au seuil d'intolérance soit par une injection, soit par accumulation, semble écarté, et, en pratique, le maniement de ce médicament serait donc beaucoup plus facile que celui d'autres venins.

Il est fort possible que cette posologie soit à réviser, car elle n'est qu'au début de ses essais.

OBSERVATIONS

OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agit d'un cancer de l'amygdale droite, survenu chez un homme de 70 ans. C'est en septembre 1939, que M. X., industriel, a consulté un oto-rhino-laryngologiste pour les signes de l'affection. A cette époque, l'ulcération néoplasique était encore limitée, mais elle s'accompagnait d'une adénopathie satellite.

La biopsie pratiquée a confirmé le diagnostic clinique.

En raison des événements et des nécessités professionnelles de M. X., le malade fut adressé à un radiothérapeute de province. Au cours de la radiothérapie, une stomatite intense s'est installée, l'état général fut profondément atteint. Les nombreux soins parvinrent à rétablir la situation.

Dès janvier 1940, le pronostic était jugé favorable : il n'existait plus trace de l'ulcération, l'adénopathie avait disparu cliniquement.

La récurrence a débuté en mars 1940. C'était une récurrence locale, *in situ*, au niveau de l'amygdale droite. L'adénopathie n'est réapparue que plus tard. Déjà, des otalgies fréquentes, une dysphagie, une chute de l'état général accompagnaient la récurrence.

L'examen hématologique n'a montré alors qu'une anémie légère. De nouvelles séances de radiothérapie furent pratiquées : 6 séances du 15 avril au 7 mai, et 3 séances du 5 juillet au 13 juillet.

C'est en juillet 1940 que nous vîmes le malade. A ce moment, la lésion néoplasique a pris une extension considérable : elle s'est étendue dans les différentes directions et en profondeur. Le bloc néoplasique dépasse en avant de loin le pilier antérieur. En bas, il descend jusqu'au contact de la langue, en haut il remonte à deux travers de doigts au-dessus du pôle supérieur de l'amygdale, en arrière il dépasse le pilier postérieur. Surtout, le processus paraît avoir progressé beaucoup dans la profondeur vers la région des gros vaisseaux. L'adénopathie cervicale droite est importante, soulève la peau.

L'haleine est un peu fétide, la langue est rouge et très sensible.

Les signes fonctionnels sont maintenant nombreux : la douleur est constante, irradie vers l'oreille droite ; elle est permanente et s'exagère à la déglutition. Très marquée, celle-ci s'accompagne d'une maladresse pour les mouvements de déglutition et d'une vive sensibilité linguale. Le malade se plaint aussi de sécheresse de la bouche.

L'état général est profondément touché. L'asthénie fixe le malade dans son fauteuil. Avec la dysphagie, l'anorexie contribue à gêner l'alimentation.

Puis apparaissent les premières complications : les hémorragies. Le malade commence à rejeter, avec ses crachats, des filets de sang. Ces hémorragies sont d'abord peu nombreuses. Puis elles augmentent de fréquence et d'abondance.

Pour pallier au danger d'hémorragie grave, une intervention est décidée.

On pratique le 15 juillet 1940 une ligature de la carotide externe droite, et on profite de l'intervention pour libérer le sympathique cervical du bloc de tissu sclérosé par les rayons Röntgen, afin d'obtenir une sédation de douleurs.

Dans les jours qui suivent cette opération, l'état du malade est très grave : il est prostré ; on le nourrit avec peine ; il geint sans cesse, se plaignant de douleurs buccales et d'otalgies. Le pouls est très rapide, la tension presque imprenable. Pourtant le malade n'est pas pâle et le dosage d'urée sanguine la montre normale à 0,36 gr. par litre. On pratique le traitement habituel : huile camphrée strychninée, toni-cardiaques, vitamine C injectable et vitamine PP, puis extrait injectable de foie de veau (en injection et per os en grande quantité). Au bout de deux à trois semaines, l'aspect est moins immédiatement alarmant.

Mais le malade se plaint encore de douleurs : sa bouche est toujours très sensible, et cette douleur empêche toute mastication. La déglutition est pénible. Desotalgies surviennent fréquemment, causent de l'insomnie que combattent très difficilement de petites quantités de barbituriques. Cependant, il reste bien trace de l'intervention sur le sympathique cervical, car il y a du myosis droit et un rétrécissement de la fente palpébrale.

L'anorexie est totale, et chaque repas est une épreuve de patience pour les soignants.

Localement, la tumeur continue à s'étendre. Depuis la ligature de la carotide externe, il n'y a plus d'hémorragie.

C'est à la fin du mois d'août 1940, qu'on commence le traitement par des injections de venin de crapaud.

A ce moment-là, l'état général est toujours aussi profondément touché, l'anorexie aussi complète. Les douleurs buccales ont un peu diminué, mais les otalgies et la dysphagie sont aussi accentuées.

En même temps que le traitement par le venin de crapaud, on ne fait que du camphre : une injection sous-cutanée tous les deux jours d'huile camphrée (5 cc. à 10 %) ou du solucamphre. En particulier, on n'administre plus de barbiturique qui ne donnait pas de sommeil nocturne, et on a cessé depuis longtemps les extraits de foie de veau.

Les doses injectées de venin de crapaud sont les suivantes : d'abord 10 ampoules à 8 unités grammes de souris, puis 17 ampoules à 4 unités grammes de souris (au rythme d'une injection intra-musculaire tous les deux jours). En tout ont été injectées 141 unités grammes de souris en 9 semaines. Ce traitement a été continué jusqu'au dernier jour.

Au cours de la deuxième semaine, on est étonné de voir une amélioration de l'état général et une sédation des phénomènes douloureux, alors que, localement, la tumeur continue à s'étendre, que des ganglions augmentent de volume et ont un caractère cancéro-inflammatoire très marqué.

En effet, en l'absence de tout traitement analgésique associé ou hypnotique, le malade se plaint de moins en moins d'otalgies. La déglutition devient chaque jour plus facile. Assurément, elle est encore gênée pour des aliments solides comme le pain, mais les repas peuvent être constitués par des purées épaisses, de la viande hachée, des bouillies, du chocolat épais avec des biscottes trempées.

Puis l'appétit commence à réapparaître. A ce malade dont le néoplasme s'étend, on peut donner quatre repas par jour qu'il prend facilement et bientôt avec satisfaction. Les forces reviennent progressivement. On peut lever le malade, d'abord avec précaution. Puis il marche, s'habille seul. Vers la fin du mois de septembre 1940, il a pu sortir en ville et faire une promenade à pied.

Le sommeil, par contre, n'est jamais continu. Mais il s'agit d'un malade âgé de soixante et onze ans, et s'il ne dort pas bien la nuit, il nous affirme que ce n'est pas à cause de douleurs.

Les fonctions digestives s'accomplissent normalement. Seule une constipation opiniâtre nécessite tous les deux ou trois jours un lavement salé hypertonique. Il est curieux de constater que

ce malade, au passé digestif lourd d'incidents pathologiques (ulcère duodéno-pylorique avec diverticule duodénal), n'accuse aucune douleur gastrique, aucune nausée, et que son appétit est normal. Malgré une histoire de troubles hépatiques antérieurs, on lui donne chaque jour un ou plusieurs œufs, une tasse de café noir, un verre de porto, du cognac.

Le poulx est bien frappé, régulier, tranquille. La tension artérielle a repris ses chiffres normaux antérieurs. Le cœur semble normal à l'auscultation. Le teint n'est pas pâle et l'aspect général n'est pas mauvais.

Localement, la tumeur s'étend de semaine en semaine en toutes directions, surtout vers la profondeur. Par les ulcérations, des débris sphacéliques sont éliminés. Deux fois par semaine, on nettoie localement avec une solution à 1 % de dibromomercuri-florescéine : on retire alors des débris nécrosés dont l'odeur est pénible.

L'haleine du malade est fétide, elle est comparable à celle d'un abcès fétide du poumon.

La toux fréquente ne ramène que les débris nécrosés locaux.

Au niveau du cou, l'adénopathie augmente de volume. De l'œdème sous-maxillaire apparaît, puis disparaît. Un autre jour, la joue gonfle, puis reprend, quelques temps après, un aspect plus normal. Même la peau à son niveau est parfois rouge pendant quelques jours.

On assiste ainsi à ce paradoxe d'un état général s'améliorant peu à peu, de la cessation des phénomènes douloureux chez un cancéreux dont la tumeur s'étend chaque jour.

Avant octobre 1940, la fièvre a apparue. Elle va persister jusqu'à la fin. En général, la température est vers 38° le matin. Le soir, elle oscille entre 39° et 39°5. Elle ne s'accompagne d'aucun signe pulmonaire, ni pleural, ni urinaire.

Puis l'évolution va en se précipitant : un coryza séro-purulent, puis un écoulement purulent par le conduit auditif externe droit, l'aspect du cou et de la joue, les signes intra-buccaux témoignent de l'extension de plus en plus considérable que prend chaque jour le processus néoplasique. L'haleine est constamment fétide, les débris sphacelés sont abondants.

Brusquement, le 16 octobre 1940, une hémorragie de moyenne abondance survient, par la bouche et par l'oreille ; elle s'arrête spontanément. Dans la journée qui suit cette hémorragie, le poulx est tranquille, régulier, bien frappé, et la tension artérielle est normale.

Le soir, une hémorragie foudroyante emporte le malade.

Pendant cette évolution finale rapide, aucune douleur n'est venue gêner le malade. Celui-ci était fatigué, mais se levait chaque jour. Il n'est resté alité que les trois derniers jours. En même temps que la fièvre persistait, l'état général déclinait lentement, mais n'a jamais atteint l'aspect effrayant qu'il avait après l'intervention chirurgicale deux mois auparavant.

L'alimentation a pu être continuée jusqu'aux tout derniers instants : le malade a pris encore des repas entre les deux hémorragies.

Le point le plus important nous paraît l'absence de douleurs ; pour bien vérifier qu'il en était ainsi, plusieurs injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine ont été pratiquées (à un centigramme) assez irrégulièrement pendant les dix derniers jours. Aucune amélioration n'a été constatée après cette thérapeutique : le malade ne dormait pas mieux ; il n'a pas affirmé que ces injections lui aient procuré le moindre bien-être.

Du point de vue psychique, l'amélioration de l'état général que nous avons pu obtenir entre l'intervention chirurgicale et la mort, a permis au malade d'avoir de l'espoir, de lui faire entrevoir une « guérison » telle que celle qui avait été réalisée avec la première cure de radiothérapie, de le distraire, en lui rendant en partie ses occupations professionnelles.

En somme, cette observation nous semble permettre d'affirmer :

- que le venin de crapaud n'a, en aucune façon, empêché l'évolution du processus cancéreux local, employé tel qu'il le fut au cours d'une récurrence locale post-radiothérapique ;
- qu'il n'a eu aucune action sur la toux ;
- que par contre, il a eu un pouvoir antalgique certain, puisque malgré l'extension considérable que prenait la tumeur, celle-ci ne causait pas de douleurs, comme l'a contrôlé l'absence de la sensation de mieux après la morphine ;
- qu'il a eu une action bienfaisante sur l'état général : les forces sont revenues dans une certaine

mesure, l'appétit a réapparu et s'est maintenu presque jusqu'à la fin ;

- que donc il a présenté, comme thérapeutique palliative un grand intérêt, en permettant de donner de l'espoir au malade et de l'amener à sa fin sans trop de souffrances.

Cette observation ne nous permet pas de juger du pouvoir hémostatique du venin de crapaud, puisqu'une ligature de la carotide externe avait le même but.

Du point de vue posologique, on retiendra que de petites doses du médicament ont obtenu ce résultat : 141 unités-grammes de souris réparties sur neuf semaines, en injections,

OBSERVATION II

En *Gynécologie*, A. FIEHRER a réuni onze observations sur l'action favorable du venin de crapaud, surtout aux cours des ménorragies et métrorragies.

Sa première observation est le type des résultats qu'il obtient dans ces hémorragies :

« Madame R... Françoise, 42 ans, vient consulter pour pesanteurs dans le bas-ventre, pollakiurie (colibacillurie importante) et épisodes intestinaux récents...

« ...Et au point de vue génital : règles très abondantes depuis plusieurs années, avec souvent quelques petites hémorragies entre les règles vers le 15^e jour ; les ménorragies sont douloureuses et s'accompagnent de sensations de coliques du bas-ventre avec irradiations à l'anus, à la cuisse, dans la région obturatrice, et suivant le trajet du sciatique. L'abondance des hémorragies est parfois inquiétante, surtout depuis quelques mois et nécessite le repos absolu, étendue. Entre les hémorragies, écoulement glaireux et même muco-purulent, parfois muco-sanglant.

« Au toucher : gros utérus déformé et dur, sensible, avec au moins trois masses arrondies nettement palpables. Au specu-

lum : gros col métritique. La malade est envoyée à notre collègue de chirurgie, le Dr Bl., qui conseille l'opération, ou après traitement médical préalable.

« Nous prescrivons le venin de crapaud injectable en ampoules de 2 cc., une ampoule par jour, en injection intra-musculaire, pendant trois semaines. L'état général s'améliore progressivement et rapidement ; la température revient à la normale. Les hémorragies s'atténuent, puis cessent. Les règles suivantes sont beaucoup moins douloureuses et moins abondantes.

« Nouvelle série de piqûres. La malade, contente de sa grande amélioration, refuse l'opération. Nous l'avons reçue récemment : elle n'est pas opérée, et son état de santé est tout à fait satisfaisant ».

OBSERVATION III

Son observation n° 8, montre l'action de la thérapeutique sur une ménorrhagie chez une hyperfolliculinique :

« Madame Sou... S., 30 ans, vient nous consulter pour des ménorrhagies abondantes (10 à 12 jours) et pour stérilité.

« Son histoire clinique est des plus nettes, avec poussées mammaires douloureuses prémenstruelles et algies pelviennes, règles abondantes, petite hémorragie vers le 15^e jour après les règles, avec quelques coliques et gonflement des seins ; pas de grossesse ; poussée fébrile inexpliquée, fréquente pré et intermenstruelle ; désirs génitaux très variables.

« Au toucher : col et utérus normaux, mais un petit kyste ovarien à gauche. Aspect normal du col au spéculum. Rien à signaler par ailleurs : cœur et tension artérielle, poumons, système nerveux normaux. Ni albumine ni sucre dans les urines. A noter quelques migraines.

« Grâce à l'obligeance du Dr Bo..., nous pouvons constater un excès de folliculinurie.

« Nous essayons un traitement au venin de crapaud ; ainsi il est commencé le 12^e jour après la fin des règles, à raison d'une injection par jour, jusqu'à l'apparition des règles. Trois séries au total. Les résultats sont parfaits : ils se maintiennent depuis six mois ».

OBSERVATION IV

Dans son observation n° 6, A. FIEHRER expose l'action surprenante du venin de crapaud au cours d'un cancer inopérable du col utérin :

« Madame Roch... A., 60 ans, est vue en province lors d'un déplacement, pour hémorragie génitale abondante. Le collègue qui l'examine conclut à un néoplasme utérin inopérable et nous l'adresse.

« Bon état général. La malade ne souffre pas, mais s'inquiète de l'abondance et de la répétition des hémorragies. A l'examen : envahissement de tout le museau de tanche par une vaste ulcération bourgeonnante, les paramètres sont complètement infiltrés et la cloison recto-vaginale envahie sur une grande étendue. Grâce à l'obligeance du D^r O..., nous pouvons avoir une biopsie : épithélioma malpighien avec nombreuses monstruosités cellulaires et nombreuses mitoses (D^r B...). La malade, malgré notre insistance, se refuse à un traitement par les radiations.

« Nous entreprenons une série d'injections intra-musculaires par le venin de crapaud. Plusieurs mois de traitement avec des interruptions dues aux événements extérieurs.

« Nous venons de revoir la malade — un an de recul. Il n'y a plus d'hémorragies ; pas de progrès local du processus d'envahissement ; bon état général. Nous réussissons, malgré les réticences de la malade, à faire faire une nouvelle biopsie par le D^r B... : diminution très nette du nombre des monstruosités cellulaires et du nombre des mitoses ».

Et A. FIEHRER conclut ainsi l'exposé de ses observations : « Le venin de crapaud, complexe biologique, permet une thérapeutique polyglandulaire efficace. Cette stimulation des glandes déficientes est d'un intérêt primordial : elle permet au praticien de l'essayer chaque fois qu'il s'agit d'un complexe endocrinien pathologique difficile à classer. Dans les affections de la sphère génitale, c'est là une éventualité fréquente. Enfin, comme pour tous les venins, l'action analgésique entre en ligne de compte. Les métrorragies néoplasiques

en bénéficient, mais les méno-métrorragies douloureuses banales sont rapidement et heureusement influencées par cette nouvelle arme thérapeutique ».

OBSERVATION V

R. CORNILLEAU a observé, de son côté, l'action de venin de crapaud au cours de différents cancers (en 1938).

« Appelé à donner mes soins, il y a quelques mois, à une malade atteinte d'un cancer au sein, qui, après ablation, souffrait d'une récurrence avec métastases, et avait épuisé toutes les ressources de la thérapeutique anticancéreuse, je lui proposai d'instituer un traitement par le venin de crapaud. Les résultats dépassèrent, je l'avoue, mes espérances. Après une douzaine d'injections, la malade recouvre le sommeil et l'appétit. Puis les ganglions hypertrophiés régressèrent. L'état général s'améliora sensiblement. Certes, on ne saurait parler de guérison ; seulement, l'échéance fatale qui s'annonçait imminente avant le traitement, a été reculée de telle sorte que la survie déjà obtenue, constitue un très appréciable résultat ».

Et il présente trois observations d'autres cancers dont l'état général a également été amélioré : un cancer de la vessie et deux cancers déjà traités par la curiethérapie : l'un du col utérin, l'autre du rectum.

AUTRES OBSERVATIONS

Maurice FABRE, en 1938, expose deux observations de prostatiques sur lesquels il avait expérimenté le venin de crapaud.

Dans sa première observation, le malade âgé de 58 ans, avait déjà subi pendant plus d'un an, sondages et dilatations, sans résultats appréciables. A partir du 26 octobre 1937, on

pratique, en plus, une série de 20 injections quotidiennes de venin de crapaud. L'état général est transformé, le malade est amélioré, et en 15 jours la rétention passe de 500 grammes à 100 grammes, et au 20^e jour, à 50 grammes. Le traitement est arrêté le 1^{er} décembre 1937. Le résultat thérapeutique persiste au 1^{er} mars 1938. Mais en septembre 1938, les mictions sont redevenues difficiles et douloureuses, le résidu est remonté à 500 grammes. Un deuxième traitement donne le même résultat.

La deuxième observation est celle d'un homme de 56 ans, qui a des mictions difficiles depuis 5 ans et s'est fait sonder et dilater à plusieurs reprises. Le traitement (sondages, dilatations, lavages de vessie et venin de crapaud) ont commencé le 8 décembre 1937, au cours d'une dysurie intense, et l'état général est très déficient. En quelques jours, l'état général se relève. Le 7 janvier 1938, les troubles fonctionnels ont disparu, le résidu n'est plus que de 75 grammes. Les piqûres sont continuées sans traitement local. Le 10 juin 1938, le résultat obtenu persiste.

Et M. Fabre conclut :

« ...D'abord, premier résultat incontestable : le venin de crapaud provoque une amélioration considérable de l'état général du malade, état général souvent atteint chez les prostatiques.

« Deuxième point, il agit rapidement sur la dysurie et la pollakiurie nocturne.

« Enfin, il provoque une diminution considérable de la rétention, diminution, qui dans les deux cas, n'avait pas été obtenue par les traitements précédents.

« Je suis convaincu qu'il permet au malade de subir avec de meilleures chances de succès l'intervention chirurgicale, son état général et son état local étant considérablement améliorés ».

A Tananarive, le Professeur SOHIER présente à la Société des Sciences Médicales de Madagascar, cinq cas de cancers du col utérin inopérables, traités par le venin de crapaud.

Il s'agit de cancers inopérables avec infiltration des paramètres et utérus bloqués dans le petit bassin.

« ...Les douleurs ont cessé, les hémorragies se sont arrêtées, et l'état général s'est amélioré. Localement, le petit bassin s'est dégagé et les paramètres sont devenus plus souples.

« Des contrôles biopsiques ont été effectués, qui ont montré les résultats suivants :

« Epithéliomas malpighiens basocellulaires. Pièces biopsiques prélevées avant le traitement, puis tous les mois. Deux mois après le début du traitement, on constate une diminution du nombre des monstruosité cellulaires et du nombre des mitoses. Les éléments néoplasiques perdent progressivement leur basophilie. La dégénérescence se fait souvent en masse au niveau d'une travée. Plus on va vers la profondeur, plus le processus est accentué. Le nombre des travées diminue. Entre celles qui restent, le stroma s'étend et devient le siège d'une considérable réaction leucocytaire où prédominent les polynucléaires, auxquels se mêlent de nombreuses hématies extravasées. La réaction fibreuse y est, par contre, faible ».

L'ACTION THERAPEUTIQUE DU VENIN DE CRAPAUD

Les différentes observations qui précèdent concordent remarquablement sur plusieurs points. Ceci va nous permettre d'en tirer quelques conclusions thérapeutiques :

— *L'action analgésique* du venin de crapaud se retrouve dans chaque observation. Elle a surtout été notée au cours du cancer. Nous-mêmes l'avons vu se prolonger jusqu'aux derniers instants du malade. Il n'y a, dans aucune observation, d'exacerbation des douleurs, ou de ces phénomènes d'inversion thérapeutique observée au cours de la cobrathérapie, par exemple. Ceci tient vraisemblablement à l'utilisation de petites doses de venin par comparaison avec la cobrathérapie. Il semble même que des doses moindres que celles qui furent utilisées seraient préférables.

On pourra donc utiliser dans un but antalgique la dose initiale de 8 unités-grammes de souris tous les jours ou tous les deux jours, et dès que le résultat sera obtenu ou même en voie de réalisation, on pourra diminuer les doses de moitié et n'utiliser, tous les jours ou tous les deux jours, que 4 unités-grammes de souris.

Et il ne semble pas, d'après les recherches que nous avons faites dans la littérature médicale, que le produit ait été utilisé dans les algies pures, dans des algies zonateuses, etc... comme on l'a fait pour la cobrathérapie. Il y a là une série de recherches qui pourraient aider à déterminer la meilleure posologie.

— *L'action bienfaisante sur l'état général* est également notée dans toutes les observations. Comment le venin de crapaud a-t-il une action tonique, ce point est loin d'être précisé. Quoiqu'il en soit, on conçoit tout l'intérêt que présente cette action, par exemple chez les cancéreux, alors que, souvent, toute autre thérapeutique est, à ce point de vue, inopérante.

Ainsi ce traitement va permettre, tantôt au chirurgien d'opérer un malade bien préparé ; tantôt, à titre palliatif, de contribuer à rendre la survie obtenue beaucoup plus agréable pour le malade, qui reprend souvent espoir.

Dans ce cas, la posologie ne nous paraît pas différente de celle indiquée pour l'action antalgique.

— *L'action hémostatique* a été observée surtout en gynécologie, où elle présente les indications les plus intéressantes. Les auteurs insistent sur le fait que la diminution des ménorragies et des métrorragies s'observe, quelle que soit leur étiologie. Au cours des cancers génitaux, comme au cours des complexes endocriniens pathologiques difficiles à classer, il est possible que ce soit par son action vaso-constrictive que ceci soit réalisé, mais également par une action excitatrice sur les glandes endocrines (A. FIEHRER).

La posologie a été ainsi indiquée par cet auteur :

« Habituellement, injection de 8 unités-grammes de souris pro die, jusqu'à l'arrêt complet de l'hémorragie.

« Dans les cas graves, une ampoule toutes les trois heures.

« Dans les ménorragies, nous conseillons une série mensuelle ».

— Par contre, l'action de ce produit biologique sur les tumeurs cancéreuses est encore bien imprécise. Certains formulent déjà des espoirs, en ayant noté des régessions du volume de quelques néoplasmes, ou même

après quelques examens histologiques qui ont montré un changement dans les anomalies cellulaires. D'autres n'ont vu aucune action directe sur la tumeur. Nous avons pu nous-mêmes noter que cette absence d'action locale était totalement indépendante de l'action antalgique ou de l'action tonique qui, elles, étaient des plus nettes.

CONCLUSIONS

I. - Sous le nom de venin de crapaud, la thérapeutique utilise le venin granuleux, dorsal, substance secrétée surtout par les deux glandes parotoïdes du crapaud.

II. - Les préparations aqueuses totales paraissent donner les résultats les plus constants ; elles sont utilisées en injections intra-musculaires.

III. - L'unité thérapeutique du venin de crapaud est *l'unité-gramme de souris*, c'est-à-dire la quantité nécessaire et suffisante de venin pour tuer un gramme théorique de souris.

IV. - Dans son utilisation antalgique, le venin de crapaud est indiqué au cours des processus tumoraux surtout. La posologie est celle des faibles doses : 4 à 8 unités-grammes de souris, tous les jours ou tous les deux jours, sans limitation de durée.

V. - Dans son action tonique sur l'état général, le venin de crapaud est de même indiqué au cours des processus cancéreux, soit lors de la période préopératoire, soit à titre palliatif dans les cas inopérables. La même posologie à faible dose paraît à recommander.

VI. - Dans son action hémostatique, le venin de crapaud peut être utilisé en gynécologie, au cours des méno et des métrorragies, qu'elles soient d'origine néoplasique ou d'étiologie difficile à classer. La posologie en est alors un peu différente : 8 unités-grammes de souris pro die, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie ; toutes les trois

heures dans les cas graves ; une série mensuelle dans les ménorragies.

VII. - Utilisé contre le cancer, le venin de crapaud n'a encore donné aucun résultat pratique vraiment certain sur la tumeur elle-même. Il n'est donc, jusqu'à présent, utilisé qu'à titre palliatif ou associé à la chirurgie ou aux moyens physiques.

Vu et approuvé.
Le Président de Thèse :
Lucien CORNIL.

Vu et approuvé.
Le Doyen :
Lucien CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 12 Décembre 1941
Le Recteur : P. MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL J. J. et MACHT D. I. — « The poisons of the tropical toad Bufo Agua » (*Journ. Am. Med. Association*, 1911, Tome 56, p. 1531).
- « Two cristalline pharmacological Agents obtained from the tropical toad Bufo Agua » (*Pharm. and Exper. Therap.* 1911-1912, Tome 3, p. 31).
- BELLINI, LEANDRO et ARDY C. — « Azione dell'adrenalina e del veleno di Bufo vulgaris, L. primo e dopo somministrazione di un farmaco simpaticolitico, 933 F. » (*Biochimia e Ter. sper.* 1936, Tome 23, p. 369, 373).
- BOUQUET H. — « Le venin de cobra et le cancer » (*Le Monde Médical*, 1^{er}-15 sept. 1933).
- CALMETTE A. — « Contribution à l'étude du venin des serpents » (*An. de l'I. P.* 1894, T. VII, p. 275).
- « Contribution à l'étude des venins » (*An. de l'I. P.* 1895, T. IX, p. 225).
- « Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie anti-venimeuse » (Masson, Paris, 1907).
- CHEN K.-K., JENSEN H. et LING CHEN A. — « The pharmacological action of the principles isolated from Ch'An Su, the dried venom of the chinese toad » (*Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1931, Tome 43, p. 13).
- « The physiological action of the principles isolated from the secretion of the common european toad (Bufo bofo) » (*Journ. Pharm. and Exper. Therap.* 1931, Tome 47, p. 307).
- « The physiological action of the principles isolated from the secretion of the european green toad (Bufo viridis) » (*Journ. Pharm. and Exper. Therap.* 1933, Tome 49, p. 561).
- CHEN K.-K. et LING CHEN A.-A. — « Similitary and dis-similitary of Bufagins, Bufotoxins, and digitaloid glucosides » (*Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1933, Tome 49, p. 561).
- CORNILLEAU R. — « Les propriétés physiologiques et thérapeutiques du liquide des glandes parotoïdes du crapaud » (*Journal des Sc. Méd. de Lille*, 14 mai 1938).

- « La Bufothérapie » (Vigné, Paris, 1938).
- « L'action biologique générale du venin de crapaud » (*La Presse Médicale*, n° 18, 4 mars 1939).
- DELORE. — « Les tendances de la médecine contemporaine » (Lyon, 1936).
- DIEULAFÉ. — « Les animaux venimeux et l'emploi thérapeutique de leur venin » (*Gaz. Méd. du S. O.*, avril 1934, p. 299).
- DUFAU Renée. — « Contribution à l'étude du dosage biologique du venin de crapaud » (*Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Paris, 1940).
- EPSTEIN D. et GUNN J.-W.-C. — « The action of the parotid gland secretion of *Bufo regularis* » (*Journal Pharm. and Exper. Therap.*, 1930, Tome 39, p. 1).
- FABRE M. — « Discussion à propos de deux prostatiques traités par le venin de crapaud » (*Soc. Méd. des Praticiens*, sept.-oct. 1938, p. 239).
- FAUST E.-S. — « Über Bufonin und bufotalin, die wirksamens Bestandheile des Krötenhautdrüsen sekretes » (*Arch. f. Exper. Pathol. und Pharmak.* 1902, Tome 39, p. 1).
- FIGHERER A. — « Sur l'action du venin de crapaud dans les hémorragies utérines » (*Archives Hospitalières*, n° 17, nov. 1940).
- FORNARA D. — « Sur les effets physiologiques du venin de crapaud » (*Journal de Ther.*, 1877, Tome 4, p. 882).
- GESSNER O. — « Über die Wirkung des krotengiftes auf das isolierte Kaltblüterherz » (*Arch. f. Exper. Pathol. und Pharmak.* 1926, Tome 114, p. 218-239, Tome 118, p. 325).
- GUEYTAT. — « Sur deux cas de cancers traités par les méthodes combinées des extraits de cancers et de venin de cobra » (*Lyon Médical*, n° 6, février 1934, p. 166).
- HANDOWSKY H. — « Ein Alkaloid in gifte von *Bufo vulgaris* » (*Arch. f. Exper. Pathol. und Pharmak.* 1920, Tome 86, p. 138).
- LEDEBT S. — « Contribution à l'étude des venins » (*Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1914).
- LHERMITE. — « Le traitement des rhumatismes chroniques et des algies par le venin d'abeilles » (*Echo Médical du Nord*, 19 janvier, 1936, p. 65).
- LUTEMBACHEFF R. — « Action sur le cœur du venin de crapaud » (*La Presse Médicale*, 1938, n° 80, p. 1.469).
- NOVARO V. — « Toxicidad del veneno del sapo comun *Bufo marinus* para el hombre y diversos animales » (*Revista de la association medica argentina*, Vol. 35).

— « Action pharmacodynamique du venin de crapaud » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, Tome 38, p. 371).

ORTICONI A. — « A propos de l'action du venin de cobra dans le traitement des algies et des tumeurs » (*La Presse Médicale*, 1934, n° 6, 20 janvier 1934).

PASCALINI. — « Le venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés » (*Thèse*, Paris, 1934).

PERREIRA J.-R. — « Sobre a accao physiologica do veneno do sapo » (*Journ. dos Clinica*, 1926).

PERREIRA J.-R. et MORAES A. — « Sur l'action vaso-constrictive du venin crapaud » (*C. R. Soc. Biol.* 1930, Tome 105, p. 112).

PHISALIX C. et BERTRAND G. — « Recherche sur la toxicité du sang du crapaud commun » (*Arch. de Physiol. norm. et Path.*, 1893, T. 5, p. 511, 517).

— « Toxicité comparée du sang et du venin de crapaud, considéré au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal » (*C. R. Soc. Biol.*, 1893, Tome 45, p. 477).

— « Sur les principes actifs du venin de crapaud commun (*Bufo vulgaris* L.) » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, Tome 54, p. 932 - *Bull. Sc. Pharm.*, 1902, Tome 5, p. 211).

PHISALIX M. — « Animaux venimeux et venins » (Masson, Paris, 1922).

— « Immunité naturelle des vipères et des couleuvres contre les venins des batraciens et mécanisme de l'immunité » (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 1909, n° 5).

— « Action physiologique du venin muqueux des batraciens sur ces animaux eux-mêmes et sur les serpents » (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 1910).

— « Action physiologique des venins » (*Revue de path. comparée* 1938, Tome 38, p. 774, 783).

PIEROTTI F. G. — « Ricerche sperimentale sul veneno di rospo e la sua azione fisiologica ». Monog. Pisa, 1906 (*Arch. italiana Biol.* 1906, Tome 46, p. 97, 130).

SCHIMIZU S. — « Pharmacological and chemical studies on senso, the dried venom of the chinese toad » (*Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1916, Tome 8, p. 347, 384).

SOHIER (Méd. Cap.) et RADAODY-RALAROSY. — « Recherches histologiques sur les épithéliomas malpighiens du col utérin » (*Société de Pathologie Exotique*, 1940).

- TAGUET et ROUSSEAU. — « Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de cobra employé dans les algies cancéreuses » (*Les Néoplasmes*, T. XII, n° 4, juillet-août 1933).
- VELLARD. — « Le venin des araignées » (*Monographie de l'I. P.*, Masson).
- VELLARD J. et VIANNA M. — « Recherches expérimentales sur le venin du *Bufo marinus* du Brésil » (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, Tome 106, p. 368).
- VIALLI M. — « Ricerches preliminari sul veleno secco di *Bufo vulgaris* in toto » (*Arch. di Fisiol.*, 1936, Tome 35, p. 356, 361).
— « Azione del veleno di *Bufo vulgaris* sull'occhio isolato di *Rana* » (*Boll. di Soc. med. chir.*, 1936, Pavia, T. 50, p. 367, 371).
- VULPIAN. — « Sur le venin du crapaud commun » (*C. R. Soc. Biol.*, 1854, Tome I, p. 133).
— « Etude physiologique du venin du crapaud, du triton et de la salamandre terrestre » (*C. R. Soc. Biol.*, 1856, p. 125, 138).
— « Notes relatives à l'action du venin des batraciens vénémeux sur les animaux qui le produisent » (*C. R. Soc. Biol.*, 1864, Tome 26, p. 188, 191).
- WIELAND H. et WEIL F. S. — « Uber das Krötengift » (*Ber., deut. chem. Gesell.*, 1922, Tome 55, p. 1789).
- XAVIER A.-A., VELLARD V. et VIANNA M. — « Action du venin parotidien de *Bufo paracnemis* sur la pression artérielle, la fréquence du pouls et la respiration chez le chien » (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, Tome 108, p. 1.082, 1088).
- ZUMMET et DUBOIS-FERRIÈRE A. — « Glutathion réduit et vitamine C dans le venin granuleux du crapaud *Bufo vulgaris* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, Tome 3, p. 654, 698).

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	15
LE CRAPAUD ET SON VENIN	18
ORIGINE ET NATURE DU VENIN DE CRAPAUD UTILISÉ EN THÉRAPEUTIQUE	21
TITRAGE BIOLOGIQUE DU VENIN DE CRAPAUD	26
LA POSOLOGIE DU VENIN DE CRAPAUD	27
OBSERVATIONS	29
L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU VENIN DE CRAPAUD	41
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
